

UP-DATE ÎN ACRODERMATITA ENTEROPATICĂ A COPILULUI - prezentare de caz -

Maria ROTARU¹, S. H.MORARIU², Gabriela LANCU¹

1- Universitatea „Lucian Blaga” Sibiu Facultatea de Medicină „V. Papiilian”, Clinica Dermatologie,

2- UMF Târgu-Mureș, Clinica Dermatologie

Rezumat

Acrodermatita enteropatică este o afecțiune genetică rar întâlnită ce se caracterizează prin malabsorbția zincului la nivel intestinal și deficiență severă de zinc. Manifestările clinice apar frecvent în primele luni la sugarii alimentați artificial sau la scurt timp după întreruperea alăptării, fapt pentru care de multe ori afecțiunea este greșit diagnosticată ca intoleranță la laptele de vacă. Aspectul clinic caracteristic (dermatită acrală și periorificală) și nivelele plasmatice și urinare scăzute de zinc confirmă diagnosticul de acrodermatită enteropatică.

Vom prezenta cazul unui copil de 1an și 9 luni diagnosticat cu acrodermatită enteropatică în Secția Clinică Dermatologie a Spitalului Județean Sibiu, cu evoluție favorabilă după renunțarea la laptele de vacă, introducerea preparatelor cu zinc și terapie imunomodulatorie topică (Pimecrolimus).

Summary

Acrodermatitis enteropathica is a rare genetic disorders characterized by zinc malabsorption and severe zinc deficiency. Clinical aspects of acrodermatitis enteropathica occur within the first few months after birth in nonbreastfed children's or shortly after discontinuation of breastfeeding. Because of that sometime acrodermatitis enteropathica is misdiagnosed as cow milk intolerance. Characteristic symptoms (acral and periorifical dermatitis) and low plasma zinc concentrations confirm the diagnosis of acrodermatitis enteropathica.

We report a case of a 1,9 years old child diagnosticated with acrodermatitis enteropathica in Dermatology Department of Clinical Hospital of Sibiu, with good clinical response after we renounce to cow milk alimentation and we associated in treatment zinc preparations and topic immunomodulators (Pimecrolimus).

Introducere

Acrodermatita enteropatică este o afecțiune genetică transmisă autozomal-recesiv, ca apare datorită unei erori metabolice, fapt ce determină malabsorbția zincului la nivel intestinal și secundar deficiență severă de zinc. Diagnosticul pozitiv este susținut pe date clinice și confirmat prin dozarea zincului sangvin și urinar. Datorită limitărilor tehnice de determinare a zincului de multe ori afecțiunea este interpretată ca intoleranță la laptele de vacă, poate și datorită faptului că simptomatologia debutează la introducerea laptelui de vacă în alimentația copilului. De asemenea, nu multe preparate medicamentoase conțin zinc, în special preparatele pentru copii.

Este binecunoscut faptul că terapia topică cu Pimecrolimus este tratamentul de elecție al dermatitei atopice. În ultimul timp aplicabilitățile terapiei cu Pimecrolimus sunt tot mai extinse. Existența unui deficit al imunității mediate celular observată la copiii cu acrodermatită enteropatică permite obținerea unui bun răspuns terapeutic la utilizarea topică a imunomodulatorilor.

Prezentare de caz

Se prezintă cazul unui copil în vârstă de 1,9 ani, de sex masculin ce se internează în Clinica de Dermatologie a Spitalului Județean Sibiu în anul 2006 pentru apariția (după introducerea în

alimentația copilului a laptelui de vacă) a unor plăci eritemato-scuamoase, dispuse relativ simetric, intens pruriginoase, localizate la nivelul feței, auricular bilateral, inghino-perineo-interfesier, prerotulian și brațe, ce au crescut în dimensiuni și ca număr. Asociat copilul prezenta agitație psihomotorie, plâns facil și scădere ponderală. Menționăm că nașterea a decurs în condiții normale, fără complicații iar copilul a fost alimentat cu lapte de mamă până la vârsta de 1,7 luni.

Clinic, la debut, leziunile au fost plăci eritemato-scuamoase, pruriginoase, localizate la nivelul obrazilor bilateral, cu extindere periorală și auricular bilateral, iar la nivelul pielii păroase a capului cu scuame abundente, alb-gălbui. După terapii ineficiente în ambulator cu antihistaminice și dermatocorticoizi topici cu potență medie, mama se adresează medicului pediatru care evidențiază un sindrom anemic pentru care inițiază tratament cu preparate de fier. După 5 săptămâni de la debut leziunile feței se pustulizează cu apariția de noi leziuni la nivelul regiunii prerotuliene, antebrațe, inghino-perineo-interfesier și alterarea stării generale a copilului (scădere ponderală, agitație psihomotorie, plâns facil, nervozitate și paloare tegumentară). Mama este îndrumată spre medicul specialist dermatolog care recomandă internare pentru precizare diagnostică și terapie specifică.

Obiectiv la internare se evidențiază un copil agitat cu distrofie de gradul I, tegumente palide, bose frontale, pliu abdominal flasc, cu dermatită

periorificală (figura 1, 2) și acrală (figura 3,4) suprainfectată și alopecie difuză (figura 5).



Figura nr 1a,b. Acrodermatită enteropatică. Leziuni ale feței.

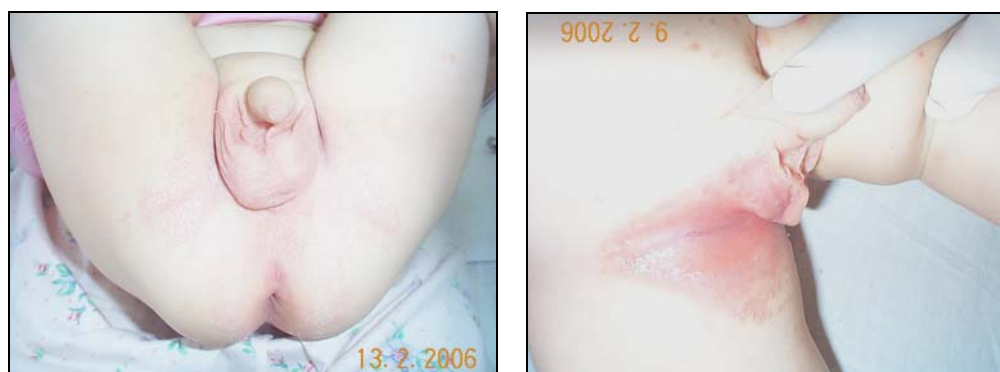


Figura nr. 2 a,b. Dermatită periorificală



Figura nr. 3a,b. Plăci eritematoscuamoase ale mâinilor și picioarelor



Figura nr. 4. Plăci eritematoscuamoase prerotuliene



Figura nr. 5. Alopecie difuză și scuame abundente la acest nivel

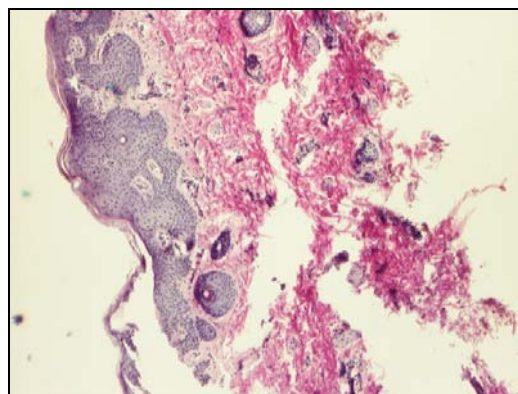
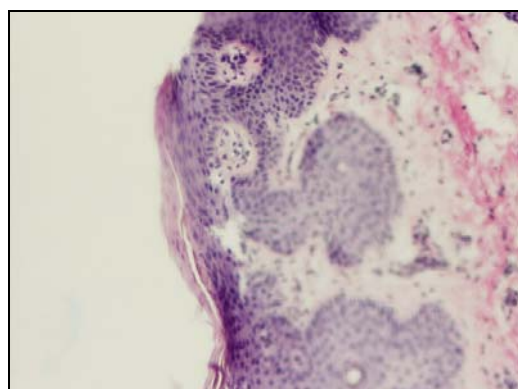


Figura nr. 6. Aspect histopatologic acrodermatită enteropatică

La nivelul fragmentului cutanat biopsiat, histopatologic se evidențiază hiperkeratoză redusă, orto- și parakeratozică, acantoză; stratul granular este prezent, iar perivascular se evidențiază un infiltrat inflamator limfocitar redus (figura 6).

Modificările histopatologice evidențiate nu sunt patognomonice, putând să fie întâlnite și în alte deficiențe nutriționale. Investigațiile de laborator au evidențiat persistența sindromului anemic. Datorită limitelor tehnice nu am putut doza nivelul de zinc în sange.

În terapia copilului s-a renunțat complet la laptele de vacă și s-au introdus formule artificiale de lapte, vitaminoterapie și preparate cu conținut de zinc cu ameliorarea rapidă a leziunilor după 2 săptămâni (figura 7) și remiterea completă a leziunilor după 2 luni.

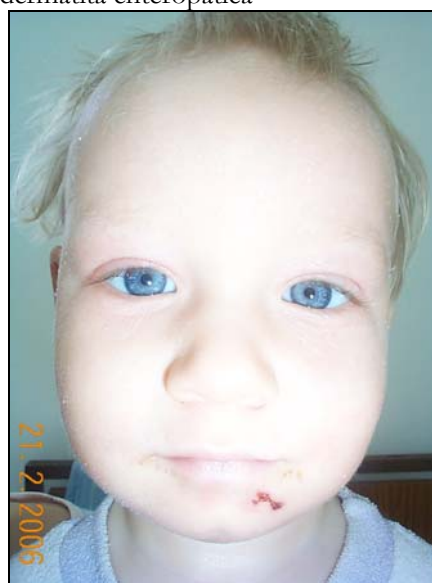


Figura nr. 7. Aspect clinic după 10 zile de tratament

Discuții

Acrodermatita enteropatică a fost descrisă prima dată în 1942 de către Danbolt și Cross. Acrodermatita enteropatică este o afecțiune genetică transmisă autozomal-recesiv, ce apare datorită unei erori metabolice, fapt ce determină malabsorbția zincului la nivel intestinal și secundar deficiență severă de zinc (1).

Fiziopatologia acrodermatitei enteropatice nu este încă pe deplin înțeleasă. În ultimul timp s-au identificat tot mai multe gene implicate în metabolismul zincului. Până în prezent se consideră că genele *zap1* și *zrt1* sunt biomarkeri ai statusului zincului (12). Zhao și Eide consideră că gena *zrt1* codifică afinitatea crescută a transportorului zincului, iar gena *zap1* se pare că este responsabilă de activarea transcripției transportorului de zinc codat de gena *zrt1*. *Zap1* este un senzor sensibil al nivelului de zinc celular (12). Mici schimbări în statusul celular al zincului pot determina schimbări importante în expresia genei *zap*, astfel încât ea poate fi folosită pentru a monitoriza statusul zincului celular.

Studii efectuate în Danemarca evidențiază că 1/500.000 de pacienți prezintă deficiență de zinc. Acrodermatita enteropatică este o afecțiune letală în lipsa tratamentului, cel mai frecvent în primii ani ai vieții.

Manifestările cutanate apar de cele mai multe ori din primele săptămâni sau luni de viață sau la trecerea de la alimentația exclusivă la sân la cea cu lapte de vacă sau capră. De asemenea în deficiența de zinc s-a constatat o scădere a imunității mediate celular (4). Și în cazul nostru simptomatologia a debutat după întreruperea alimentației la sân și introducerea în alimentația copilului a laptelui de vacă.

Apariția simptomatologiei după întreruperea alimentației cu lapte de mamă ne face să credem că laptele de mamă conține un ligand care lipsește laptelui de vacă. Nu este foarte clar cine este acest ligand, natura deficitului metabolic continuând să fie încă subiect de dezbateri (2,3). Evans și Johnson consideră că picolinatul deține acest rol, Lonnerdal susține că acidul citric este ligandul incriminat, iar Cousins și Smith susțin că o anumită concentrație a proteinelor laptelui de mamă afectează bioviabilitatea zincului. La copii cu acrodermatită enteropatică lipsa acestor liganzi ar putea determina malabsorbția zincului la nivel intestinal. Astfel de liganzi s-au identificat în secreția pancreatică și în laptele matern. Absorbția zincului la nivel intestinal poate fi inhibată și din alte motive, cum ar fi concentrația crescută de fitați din cereale și lapte de soia. De menționat că depozitele de zinc se acumulează în trimestrul III de sarcină, astfel încât

un prematur este mai expus în a dezvolta acrodermatita enteropatica comparativ cu un nou-născut la termen (7).

În 1998 Grider și Mouat au descoperit existența a 2 proteine noi ale fibroblaștilor care sunt absente în fibroblastele pacienților cu acrodermatită enteropatică și care ar fi responsabile de mutația apărută. Se consideră că absența acestor proteine ar fi responsabile de scăderea nivelului de zinc și de un metabolism anormal al zincului (6). În 2001 Wang descoperă că afecțiunea este determinată de o mutație genetică a unei proteine (SLC39A4), iar locusul mutației genetice este la nivelul 8q24.3 (11). Clinic apar leziuni sau plăci eritematoase acoperite cu scuame uscate sau eczematoase ce pot evolua spre veziculo-bule, eroziuni, cruste și fisuri. Marginile sunt slab delimitate și poate prezenta în periferie o accentuare a scuamei de tip craquele-like. Leziunile se dispun periorificial și acral, la nivelul feței, scalpului, mâini, picioare și perigenital. Localizările perinazale interesează vestibulul nazal, cele bucale se însoțesc de comisură fisurată, cele periorbitare de keratoconjunctivită, perianal – interesează și pliurile interfesier și inghinal și zona fesieră. Uneori apar plăci psoriaziforme localizate la nivel occipital, pe crestele iliace sau lombosacrat. La nivelul membrelor leziunile sunt simetrice, cu debut periunghial, care în timp pot determina paronichie. Leziunile cutanate pot fi secundar suprainfectate cu *Stafilococ aureu hemolitic* sau *Candida albicans*. Poate să apară și alopecie care poate fi parțială sau totală și poate interesa atât genele cât și sprâncenele (9). În cazul nostru aspectul clinic al leziunilor a fost tipic și asociat cu un sindrom anemic și manifestări generale.

În literatură sunt descrise asocierile modificări cutanate - tulburări generale, digestive și afectări oculare.

Tulburările generale citate sunt: febră, astenie, inapetență, scădere ponderală, fotofobie, iritabilitate sau apatie, tulburări de comportament (9).

Modificările digestive sunt diaree cronică, rebelă la regimul dietetic și medicația antidiareică. Secundar apare deshidratare, sindrom anemic, hipovitaminoze, sindrom de malabsorbție. Scaunele au un aspect mucos și se normalizează prompt la administrarea preparatelor de zinc și diiodhidroxichinolină. Din scaun se izolează relativ frecvent *Candida albicans*. Poate să apară și glosită(9).

La nivel ocular poate să apară stenoza, keratite infecțioase, keratită sicca, entropion, ectropion, keratomalacie, blefaroconjunctivită, sindrom Sjogren, ptoză palpabrală, simblefarom (9, 10).

Lucrările de specialitate citează că manifestări extracutanate variază cu vârsta. La copii se întâlnește mai frecvent diaree, iritabilitate, anorexie, tulburări neurologice. Retardul staturo-ponderal, alopecia și infecțiile recurente sunt mai frecvente la școlari (9). Uneori pot să apară remisii spontane în adolescență.

Un studiu efectuat de Wells și Winkelman pe 58 de cazuri cu deficiență de zinc a evidențiat că toți pacienții au prezentat dermatită (100%), 98% alopecie, 96% distrofie unghială și 91% diaree.

Scăderile importante ale nivelului zincului sangvin (sub 90 micrograme %) asociate cu scăderi ale eliminării zincului urinar (sub 44 micrograme/24 ore) asociate tabloului clinic susțin diagnosticul de acrodermatită enteropatică (5). S-a constatat că la aproximativ 50% din cazuri dozajul zincului sangvin sau urinar au evidențiat valori normale. În plus scăderi ale nivelului de zinc poate fi întâlnit și în alte afecțiuni, impunându-se astfel o investigație mai specifică. Se poate evidenția absorbția zincului utilizând radioizotopi Zn65 sau Zn69m. Dacă nu se pot efectua aceste investigații se poate face probă terapeutică cu 3-30mmol Zn/kg/zi timp de 5 zile dacă copii prezintă unul sau două dintre simptomele bolii. Producția de fosfatază alcalină serică este dependentă de zinc, astfel încât în acrodermatita enteropatică apar valori scăzute ale acesteia (9).

Modificările histopatologice ale biopsiei cutanate nu sunt patognomonice pentru acrodermatita enteropatică. Modificările histopatologice citate ale biopsiei intestinale sunt pierderea arhitecturii vilozităților intestinale și apariția unui infiltrat celular la nivelul laminei propria. Nucleii sunt mari cu o cromatină deschisă. După inițierea tratamentului cu zinc se observă normalizarea aspectului histopatologic (8).

Această afecțiune pune probleme de diagnostic diferențial. Dermatita periorificială și acrală se poate întâlni și în cazul deficienței de biotină, epidermoliză buloasă atipică, dermatită atopică, candidoze locale sau sistemice, tulburări a metabolismului acizilor grași esențiali, dermatită seboreică, kwashiorkor (8). Dacă simptomatologia apare la copii mai mari și adulți se pune problema deficienței de zinc dobândite (aport inadecvat, sindrom de malabsorbție, pierderi mari sau asocierea acestora).

Netratată afecțiunea are o rată a mortalității de 20%, mai ridicată fiind la sexul masculin. Dacă tratamentul este inițiat timpuriu, majoritatea simptomelor sunt reversibile și nu lasă sechele. Prognosticul este bun dacă afecțiunea este descoperită la timp și tratată corespunzător.

Se poate face tratament cu: - diiodhidroxichinolina (Mexaform) care reduce inflamația intestinală și disbacteria, normalizând resorbția intestinală a principiilor alimentare, precum și a zincului.

- sulfat de zinc 1-3 mg/kgc/zi sau 100-150mg/zi până la vindecarea leziunilor cutanate și 30-35mg/zi doză de întreținere pe viață. Poate reduce efectul terapeutic al Penicilinei și Tetraciclinei.
- gluconat de zinc 1-3 mg/kgc/zi sau 400mg/zi

Se recomandă regim bogat în zinc (stridii, crabii, produse de carne, lapte de mamă, fasole uscată, linte, etc.), antibioterapie sistemică și topică pentru a prevenii suprainfecțiile, control periodic oftalmologic și dermatologic și consilierea genetică a părinților. Local se pot utiliza, asociat terapiei sistemice cu zinc, comprese calde și petrolatum cu efect reepitelizant (7,8,10).

Suplimentele de zinc sunt necesare pentru o creștere normală și o reconstrucție tisulară, acesta fiind de asemenea important și pentru metabolismul proteic și glucidic. Nevoile de zinc sunt diferite pe categorii de vârstă. Astfel, până la 6 luni necesarul este de 3mg/zi, între 6-12 luni – 5mg/zi, între 1-10 ani – 10mg/zi, peste 11 ani – 15mg/zi, la adult – 20mg/zi. Răspunsul clinic este evident în 5-10 zile.

În cazuri severe se poate administra i.v. clorură de zinc în doză de 300 micrograme/kgc/zi la sugari, 100mg/kgc la copii până la 5 ani, 1,5-4mg/zi la copii peste 5 ani (7,8,10).

În cazul prezentat de noi renunțarea la laptele de vacă, terapia cu suplimente de zinc, vitaminoterapia și terapia imunomodulatorie topică cu Pimecrolimus a permis o ameliorare rapidă a simptomatologiei și vindecarea afecțiunii după aproximativ 2 luni.

Concluzii

1. Acrodermatita enteropatică este o deficiență congenitală a metabolismului zincului.
2. Simptomele apar rapid după întreruperea alăptării și introducerea laptelui de vacă.
3. Se poate manifesta prin dermatită periorală și acrală, sindrom de malabsorbție, tulburări emoționale și mentale, fotofobie, anorexie, sindrom anemic, tulburări de creștere, distrofii unghiale, infecții bacteriene și fungice mai frecvente.
4. Recunoașterea timpurie a acestei afecțiuni și suplimentarea cu zinc a alimentației permite vindecarea bolii.
5. Datorită faptului că în acrodermatita enteropatică există un răspuns imun

anormală nivelul pielii, utilizarea imunomodulatorilor topici (Pimecrolimus) pot determina un bun răspuns terapeutic.

Bibliografie

1. Aggett P.J. – Acrodermatitis enteropathica, *J. Inheri Metab Dis*, 1983,1:39-43
2. Cousins R.J., Smith K.T.: Zinc-binding properties of bovine and human milk in vitro: influence of changes in zinc content, *Am J Clin Nutr* 1980 May; 33(5): 1083-7
3. Evans G.W., Johnson P.E.: Characterization and quantitation of a zinc-binding ligand in human milk, *Pediatr Res*, 1980 Jul; 14(7): 876-80
4. Fraker P.J., King L.E., Laakko T., Vollmer T.L.: The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status, *J Nutr* 2000 May; 130(5S Suppl): 1399S-406S
5. Gordon E.F., Gordon R.C., Passal D.B. – Zinc metabolism: basic, clinical and behavioral aspects, *J Pediatr* 1981, 99:341-349
6. Grider A., Mouat M.F.: The acrodermatitis enteropathica mutation affects protein expression in human fibroblasts: analysis by two-dimensional gel electrophoresis, *J Nutr* 1998 Aug; 128(8): 1311-4
7. Kharfi M., Zaraq I., Kury S. – Acrodermatitis enteropathica in full-term breast-fed infant, *Ann Dermatol Venerol*, 2005, 132(3):246-8
8. Ozturkcan S., Icagasioglu D., Akyol M., Cevit O.: A case of acrodermatitis enteropathica, *J Dermatol* 2000 Jul; 27(7): 475-7
9. Van Wouwe J.P.: Clinical and laboratory diagnosis of acrodermatitis enteropathica, *Eur J Pediatr* 1989 Oct; 149(1): 2-8
10. Vasantha K., Kannan K.A.: Acrodermatitis enteropathica-a case report, *Indian J Ophthalmol* 1989 Oct-Dec; 37(4): 197-8
11. Wang K., Pugh E.W., Griffen S. – Homozygosity mapping places the acrodermatitis enteropathica gene in chromosomal region 8q24.3, *Am J Hum Genet*, 2001, 68(4):1055-60.
12. Wang F., Kim B.E., Dufner-Beattie J., Petris M.J., Andrews G., Eide D.J. - Acrodermatitis enteropathica mutations affect transport activity, localization and zinc-responsive trafficking of the mouse ZIP4 zinc transporter, *Human Molecular Genetics*, 2004; Vol13, Nr.5, 563-571.